Aus dem Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes
Boris Rajewsky-Institut — Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. H. Muth

---

# Bestimmung der Leberclearance mit $^{131}$J Bengalrosa

**Inaugural-Dissertation**
zur Erlangung der Doktorwürde
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
HEINZ-JOACHIM TKOCZ
— 1969 —

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. Dr. E. Oberhausen

Aus dem Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes
Boris Rajewsky-Institut — Homburg (Saar)
Direktor: Prof. Dr. H. Muth

---

# Bestimmung der Leberclearance mit $^{131}$J Bengalrosa

**Inaugural-Dissertation**
zur Erlangung der Doktorwürde
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
HEINZ-JOACHIM TKOCZ
— 1969 —

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. Dr. E. Oberhausen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die Promotionsprüfung wurde am 3.7.1969 abgelegt.

# Bestimmung der Leberclearance mit $^{131}J$ Bengalrosa

Heinz-Joachim Tkocz

I. Einleitung

A. Anwendung von Radionukliden in der Leberdiagnostik

B. $^{131}J$ Bengalrosa als besonders geeigneter Farbstoff zur Bestimmung der Leberclearance

C. Bisherige Funktionsdiagnostik mit markiertem Bengalrosa

II. Bestimmungsmethode der Leberclearance mit dem Ganzkörperzähler

III. Kritische Auswertung von 20 untersuchten Fällen unter Berücksichtigung der klinischen, laborchemischen und laparoskopischen Untersuchungsbefunde

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlußfolgerung

VI. Literaturverzeichnis

## I. Einleitung

### A. Anwendung von Radionukliden in der Leberdiagnostik

Die Erzeugung von Gammastrahlen-emittierenden Radionukliden hat in der Medizin neue diagnostische Möglichkeiten erschlossen. Man kam sehr bald zu der Feststellung, daß für die Untersuchung parenchymatöser Organe, besonders Gammastrahler mit kurzer Halbwertszeit geeignet sind. Unmittelbar nach Durchführung der ersten Untersuchungen mit radioaktiven Stoffen Anfang der fünfziger Jahre zeigte sich, daß dieser neuen Untersuchungsmöglichkeit bei der Erkennung und Beurteilung von Lebererkrankungen eine besondere Bedeutung beizumessen ist. Diese Anwendung beruht im wesentlichen auf der selektiven Speicherungsfähigkeit der Leber für bestimmte radioaktiv markierte Stoffe in der Leberzelle oder im reticulo-endothelialen System. Mit Hilfe geeigneter Substanzen ist es möglich, eine gleichmäßige Anreicherung im ganzen Organ mit bildlicher Darstellung der Lebergröße und -form zu erhalten. Anhand einer solchen Aktivitätsregistrierung, d.h. eines Szintigramms kann bei pathologischen Veränderungen eine Aussage über Größen- und Formveränderungen, Lageanomalien oder Speicherungsstörungen gemacht werden. Ferner ist es möglich, Anhaltspunkte für die Durchblutungsverhältnisse und die Funktionsfähigkeit der Leber zu gewinnen. Unter entsprechenden Bedingungen kann sowohl die Aufnahme-Speicherungs- und -Ausscheidefähigkeit der Leberzelle als auch die Speicherungsfähigkeit der dem RES angehörigen Kupfer'schen Sternzellen, beurteilt werden. Erstmals im Jahre 1952 gelang es Dobson und Jones mit Hilfe von kolloidalem Chromphosphat, das mit $^{32}P$ markiert war, eine Bestimmung der Leberdurchblutung durchzuführen (23). Bereits ein Jahr später gelang anderen Autoren die szintigraphische Darstellung

der Leber. Im Jahre 1954 führten Vetter und Mitarbeiter zur Bestimmung der Leberdurchblutung bei Cirrhose-Patienten radioaktiv markiertes kolloidales Gold ein. In den nachfolgenden Jahren wurden zahlreiche Untersuchungsmethoden der Funktionsdiagnostik und szintigraphischen Darstellung der Leber entwickelt. Neben einigen radioaktiv markierten Substanzen, die wegen ihrer optimalen physikalischen und chemischen Eigenschaften inzwischen in der Routine-Diagnostik einen festen Platz einnehmen, gab es einige andere, die die genannten Bedingungen nicht erfüllten und dadurch in Vergessenheit geraten sind. Man unterscheidet heute grundsätzlich zwei Gruppen von Substanzen. Einmal handelt es sich um kolloidale Metallverbindungen und zum andern um radioaktiv markierte Farbstoffe. Zu den am häufigsten verwendeten Substanzen gehören das kolloidale Gold Au-198, das kolloidale Tc 99m, das Albumingekoppelte $^{131}$Jod, Molybdänum 99, Kupfer-64 $CuCl_2$ und $^{64}$Cu-EDTA sowie das $^{131}$J-markierte Bengalrosa. Ferner wird neuerdings unter anderem Indium-113m zur Leberszintigraphie angewendet.

Bei allen aufgezählten Stoffen handelt es sich um Gammastrahler. Das hat den Vorteil, daß sich die Aktivitäten in vivo durch Strahlenintensitätsmessungen außerhalb des Organismus ermitteln lassen. Die dabei angewandten Aktivitätsmengen müssen verglichen mit der natürlichen Umgebungsstrahlung und der Höhenstrahlung einen deutlichen Meßeffekt liefern. Sie müssen jedoch andererseits so klein sein, daß noch keine merkliche Strahleneinwirkung auf den Organismus eintritt. Während für die Funktionsdiagnostik insbesondere für die Messung der Durchblutung und der Clearance geringe Aktivitätsmengen (10 - 25 µCi) ausreichen, erfordern szintigraphische Untersuchungen wesentlich höhere Mengen (200 - 300 µCi). Die für die Szintigraphie ver-

wendeten radioaktiv markierten Stoffe müssen bestimmte Bedingungen, und das bezieht sich ganz besonders auf die Untersuchungen der Leber, erfüllen. Das Organ, genauer gesagt die Organzellen müssen den entsprechenden Stoff selektiv aufnehmen und über eine erforderliche Zeit speichern. Der aufgenommene Stoff muß mit dem Radionuklid so stabil markierbar sein, daß er während des Untersuchungsablaufes von der Substanz nicht abgespalten wird. Im Hinblick auf die Strahlenexposition des Patienten darf die biologische Halbwertszeit, d.h. die Zeit, in welcher ein Organismus die Hälfte einer ihm zugeführten Substanz durch Stoffwechselvorgänge wieder ausscheidet, nicht zu groß sein. Obwohl alle die zuvor aufgezählten Stoffe die erforderlichen Bedingungen weitgehend erfüllen und deshalb von vielen Autoren seit langen Jahren routinemäßig angewendet werden, kommt wohl dem kolloidalen Gold und dem $^{131}J$-markierten Bengalrosa die größte Bedeutung zu. Beide Substanzen erfüllen fast gleichwertig die erforderlichen physikalischen Bedingungen (Taplin, Meredith, Kade). Einige Autoren (Fraubert, Degrez und Lange) verwendeten Radiobengalrosa nur für Leberfunktionsproben, dagegen behaupten Friedell und Baptista, daß Bengalrosa ebenso gut zur szintigraphischen Untersuchung wie radioaktives Gold verwendet werden kann.

## B. $^{131}J$ Bengalrosa als besonders geeigneter Farbstoff zur Bestimmung der Leberclearance

Bezüglich der Clearanceuntersuchungen der Leber sollte unseres Erachtens Bengalrosa J-131 der Vorrang gegeben werden. Es wird selektiv durch die polygonalen Zellen der Leber aufgenommen und ausgeschieden.

Nach Passieren der Leberzelle wird das Bengalrosa über die Gallenwege in den Darm bzw. in geringerem Maß (ca. 5 - 7 % der gesamten Aktivität) durch die Niere ausgeschieden. Das kolloidale Gold wird dagegen im Organismus ab-

gebaut. Diese Eigenschaft des Bengalrosa ermöglicht eine Messung der Aktivität nach Passieren der Leber über dem Dünndarm und auch in vitro im Harn. Diese Tatsache ist deshalb bedeutsam, weil bekanntlich bei schweren Leberparenchymschäden und bei Ablfußbehinderungen aus der Leber (Lebercirrhose und Gallensteine) eine vermehrte Harnausscheidung des Farbstoffes nachweisbar ist. Bei mechanischer Abflußstörung (Pancreaskopfkarzinom, Verschluß der äußeren Gallengänge) kann die prozentuale Harnausscheidung in 72 Std. bis 24 % und bei intrahepathischen Erkrankungen (Hepatitis, Lebercirrhose) bis 11,5 % betragen. Das sind 5 bzw. 2 1/2 mal höhere Werte als bei vergleichsweise lebergesunden Fällen (Freeman, Kay, Derman).
Große Bedeutung hat das $^{131}J$ Bengalrosa ferner bei der Differenzierung von Ikterusformen. Durch entsprechende Untersuchungsmethoden (Gale, Whetin, Martin, Nusonowitz, Freeman, Gavrila, Gidaly, Marina, Farcasanu, Tóth, Le-vrai) ist es möglich, einen mechanischen Ikterus von einem parenchymatösen abzugrenzen. Diese diagnostische Möglichkeit hat besonders in der Chirurgie Anwendung gefunden.

Die meisten anderen radioaktiv markierten Substanzen, insbesondere das kolloidale Gold $^{198}Au$, werden nicht durch die Leberzellen aufgenommen sondern die Kupferschen Sternzellen des RES. Das hat den Nachteil, daß eine gewisse Substanzmenge durch andere dem RES-System angehörige Organe (Milz, Lungen, Knochenmark etc.) aufgenommen wird. Bei intakter Leber beträgt diese Menge nur ca. 5 % der Gesamtmenge, bei geschädigter Leber (z.B. Cirrhose) liegt dieser Prozentsatz bedeutend höher.

C. Bisherige Funktionsdiagnostik mit markiertem Bengalrosa

Bengalrosa (Tetrajod-tetrachlor-fluoreszein) wurde bereits ähnlich wie das Bromsulphalein als Farbstoff zur

Prüfung der Leberfunktion verwendet. Eingeführt im Jahre 1923 durch Gelprat, Epstein und Kerr, geriet es allmählich in Vergessenheit, erst nachdem es gelang, eines der 4 Jodatome durch ein radioaktives Jodatom J-131 auszutauschen, setzte sich das Bengalrosa als Testsubstanz wieder durch. Im Gegensatz dazu hat Bromsulphalein wegen schlechter radioaktiver Markierbarkeit in der Nuklearmedizin bisher keine Verwendung gefunden. Auf szintigraphische Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Bengalrosa wurde wiederholt hingewiesen. Zu erwähnen wäre noch die in den letzten Jahren mit Erfolg durchgeführten quantitativen szintigraphischen Messungen (1). Durch Ausmessung einzelner Aktivitätspunkte kann eine quantitative Aussage über die Leberfunktion gemacht werden (Benua, Weber, Kenny, Laughlin). Wesentlich verbreiteter sind jedoch die Funktionsstudien der Leber, die anhand der Extraktion des verabreichten Farbstoffes aus dem Blut und der gleichzeitigen Messung der Aktivitätszunahme in der Leber, eine Aussage über die jeweilige Leberfunktion vermitteln (12, 19, 23). Es wurden dabei verschiedene, sogenannte blutige und unblutige Meßtechniken beschrieben. Bei der ersten Gruppe sucht man durch Aktivitätsbestimmungen in der V.portae, V.cava sowie aus den Armvenen eine genauere Aktivitätsverteilung zu erhalten. Bei den sogenannten unblutigen Bestimmungen wurde über eine periphere Registrierung der Aktivität z.B. der Arteria femoralis oder A. temporalis einerseits und über der Leber andererseits der Aktivitätsabfall bzw. -Anstieg in bestimmten Zeitabständen registriert und die dabei gemessenen Impulsraten auf Kurven dargestellt. Diese gaben Aufschluß über die Leberdurchblutung, Speicherung der Leberzellen und anschließende Ausscheidung über die abführenden Gallenwege in den Darm. Zeitlich gesehen gaben die ersten 2 bis 3 Minuten einen Hinweis über die Leberdurchblutung, von der 5. bis zur 30. Minute, eine Aussage über die Funktion der Leberzelle

und schließlich ab der 30ten Minute eine Aussage über die Ausscheidung des Farbstoffes mit der Galle in den abführenden Gallengängen. Hierbei erscheint jedoch die Differenzierung zwischen Durchblutung und Speicherungsfähigkeit fraglich. Einigen Autoren gelang es (Heim, Schumacher, Frost), den Funktionsablauf durch sogenannte Fotogammagramme darzustellen. Es handelt sich dabei um eine fotographische Aufzeichnung der Isotopenaktivität (Photoscan) auf dem Röntgenfilm der Leber des untersuchten Patienten. Durch mehrere in gewissen Zeitabständen angefertigte Aufnahmen kann man somit den Funktionsablauf bildlich darstellen.

Anfangs wurde darauf hingewiesen, daß das kolloidale Gold Au-198 von den Kupferschen Sternzellen der Leber aufgenommen wird und daß dagegen Bengalrosa J-131 selektiv von der Leberparenchymzelle gespeichert und ausgeschieden wird. Eine Reihe von Autoren konnte nachweisen, daß unter Berücksichtigung dieser Eigenschaften mit Hilfe von radioaktivem Gold eine bessere Aussage über die Leberdurchblutung, dagegen mit Bengalrosa J-131 eine exaktere Aussage über die Funktion der Leberzelle gemacht werden kann. Um eine gleichzeitige Aussage über die Leberdurchblutung und die Zelleistung zu erhalten, versuchte man, beide Testsubstanzen gleichzeitig zu verabreichen. Die dabei auftretenden Meßschwierigkeiten konnten inzwischen, wenigstens teilweise, durch technische Verfeinerungen behoben werden (Wolf, Rönert, Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, 1967). Wie die dabei gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen, läßt sich durch die kombinierte Anwendung von Bengalrosa und kolloidalem Gold eine quantitative Aussage über die Wechselbeziehung zwischen Durchblutung und Leberfunktion machen. Unter dieser Voraussetzung ist es möglich, eine genaue Differenzierung von Lebererkrankungen verschiedener Ätiologie durchzuführen.

## II. Bestimmung der Leberclearance mit dem Ganzkörperzähler

Die bisher angeführten Funktionsprüfungen der Leber machten zwar eine Aussage über das Absinken des zugeführten radioaktiv markierten Stoffs im Blut und gleichzeitigem Anstieg der Aktivität über der Leber. Die Kriterien einer eigentlichen Clearance, nämlich die Aussage über das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz geklärt wird, wurden damit nicht erfüllt. Auch wenn durch zusätzlich in bestimmten Zeitabständen abgenommene Blutproben ein Abfall der Farbstoffkonzentration im Plasma gemessen werden kann, bezieht sich diese Abnahme der Konzentration bzw. Aktivität nur auf den vorübergehenden Plasmagehalt nicht aber gleichzeitig auf den Extrazellulärraum. Bekanntlich besteht jedoch zwischen der Verteilung der Substanz im Plasma und der im Extrazellulärraum eine ständige Wechselbeziehung. Der Verteilungsquotient Extrazellulärraum - Intrazellulärraum ist für die einzelnen Substanzen und Patienten unterschiedlich. Es konnte nachgewiesen werden, daß Brom beispielsweise sehr rasch in den Extrazellulärraum diffundiert und die Ausscheidung durch die Nieren deswegen sehr langsam erfolgt. Diese Tatsache muß auch bei der Leberclearance beachtet werden. Aus diesem Grunde haben wir eine Leberclearancemethode entwickelt, bei der sowohl der intravasale als auch der extravasale Verteilungsraum gleichermaßen berücksichtigt wird. Die Methode basiert auf der von Oberhausen entwickelten Bestimmung der Nierenclearance mit dem Ganzkörperzähler (15, 16).
Unter Annahme, daß* pro Zeiteinheit erfolgende Anreicherung oder Ausscheidung der verwendeten Substanz proportional zu deren Konzentration im Plasma ist, bezeichnet man mit $m$ die Gesamtmenge der Substanz im Organismus und mit $mp$ den Bruchteil, der sich im Serum befindet. Es ergibt sich dann folgender Zusammenhang:

* die

$$-\frac{(dm)}{(dt)}\ \text{Leber} = \lambda \cdot mp \qquad (1)$$

$-\frac{(dm)}{(dt)}$ Leber = pro Zeiteinheit in der Leber retinierte Substanzmenge

$\lambda$ = Proportionalitätskonstante
mp = im Serum befindliche Substanzmenge

Die Substanzmenge mp kann ausgedrückt werden durch deren Konzentration im Plasma cp und das Plasmavolumen Vp.
mp = cp . Vp
Das ergibt eingesetzt in Gleichung (1)

$$-\frac{(dm)}{(dt)}\ \text{Leber} = \lambda \cdot cp \cdot Vp \qquad (2)$$

Der Wert $\lambda$ . Vp entspricht dem Volumen, das pro Zeiteinheit vollständig geklärt wird, anders gesagt der eigentlichen Clearance. Das würde heißen, daß:

$$-\frac{(dm)}{(dt)}\ \text{Leber} = cp \cdot cl \qquad (3)$$

ergibt.
Die Gleichung (3) stellt die Ausgangsgleichung für alle Clearancebestimmungen dar. Die einzelnen Methoden unterscheiden sich nun dadurch, ob die Gleichung (3) in der hier gezeigten differentiellen Form verwendet oder ob man sie wegen der verwendeten Bestimmungsmethode integrieren muß. Bei den klassischen Methoden zur Bestimmung der Nierenclearance wird beispielsweise Gleichung (3) in integrierter Form verwendet. Eine Möglichkeit direkt von der Ausgangsgleichung (3) zu einer Clearancebestimmung zu kommen, ist dann gegeben, wenn Substanzen verwendet werden, die nur von einem

Organ ausgeschieden oder selektiv in einem Organ gespeichert werden. In diesem Fall kann der Index bei dem Differentialquotienten wegfallen, da ja dann die in dem betreffenden Organ angereicherte oder ausgeschiedene Substanzmenge identisch ist mit derjenigen, die aus dem übrigen Organismus verschwindet. Man erhält dann Gleichung (3) in folgender vereinfachten Form:

$$-\frac{(dm)}{(dt)} = cp \cdot Cl \qquad (4)$$

Dies bedeutet also, daß die pro Zeiteinheit aus dem Organismus ausgeschiedene Substanzmenge proportional der Plasmakonzentration und der Clearance ist. Als Bestimmungsgleichung für die Clearance erhält man:

$$Cl = -\frac{\frac{dm}{dt}}{cp} \qquad (5)$$

Die Gleichung (5) kann dann zur Clearancebestimmung verwendet werden, wenn es ein Meßverfahren gibt, das es gestattet die Gesamtmenge der im Organismus befindlichen und noch nicht ausgeschiedenen bzw. angereicherten Substanz und deren zeitliche Abnahme zu bestimmen.
Ein Meßverfahren zur Bestimmung der Clearance gemäß Gleichung (5) wurde durch folgende Methode erarbeitet: Mittels eines NaJ-Kristalls und einer nachgestalteten Meßelektronik wird die Gesamtaktivität im Organismus erfaßt.

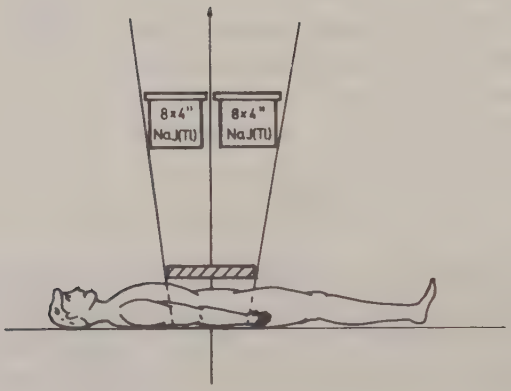


Abb.1 Meßanordnung im Ganzkörperzähler

Da im Sinne von Gleichung (4) hierzu die angereicherte bzw. ausgeschiedene Aktivität nicht mehr zählt, sorgt eine Bleiabschirmung zwischen dem Anreicherungs- bzw. Ausscheidungsorgan und dem Detektor dafür, daß die bereits ausgeschiedene Aktivität zu der Messung keinen Beitrag mehr liefert. Durch diese Abschirmung können natürlich nicht nur selektiv das Anreicherungs- bzw. Ausscheidungsorgan abgeschirmt werden, sondern es kommt auch zu einer Abschirmung der unmittelbar benachbarten Partien des Organismus. Damit dieses Verfahren trotzdem funktioniert, muß die Bedingung erfüllt sein, daß beim Übergang der benutzten Substanz vom Vasal- zum Extravasalraum keine geometrischen Verschiebungen der Aktivität auftreten, die eine unterschiedliche Empfindlichkeit des Detektors zur Folge hätten. Anders ausgedrückt heißt dies, der Detektor muß trotz der Blei-

abschirmung für die Gesamtaktivität die gleiche Nachweisempfindlichkeit aufweisen, gleichgültig, ob sie sich nur im vasalen oder ob sie sich nur teilweise im vasalen und teilweise im Extravasalraum befindet. Diese Bedingungen wurden bei der Erarbeitung der Methode (15) mit 82-Br nachgeprüft. Brom wird nämlich wegen seiner raschen Diffundierung aus dem Plasma in den Extrazellulärraum zur Messung desselben verwendet. Da die Ausscheidung des Broms durch die Nieren nur sehr langsam erfolgt, zeigte die Kurve einen exponentiellen Verlauf, nur in den ersten Sekunden nach intravenöser Verabreichung des Broms erfolgt eine Abweichung vom sonstigen Kurvenverlauf, die dadurch bedingt ist, daß sich das Maximum der Aktivität im kleinen Kreislauf befindet und dadurch eine veränderte Meßgeometrie vorhanden ist. Diese minimale Abweichung vom sonst exponentiellen Verlauf kann dadurch umgangen werden, daß die Messung erst eine Minute nach Injektion des markierten Broms angesetzt wird, was für die Bestimmung der Clearance keine Bedeutung hat.

Das angegebenen Meßverfahren wurde bisher an 300 Bestimmungen des Glomerulumfiltrats mit $^{51}$Cr-EDTA erprobt.
Bei den Untersuchungen wurde eine vorher gemessene Aktivität an $^{51}$Cr EDTA injiziert und anschließend in Abständen von 2 Minuten die entsprechende Impulsrate bestimmt. Der Zusammenhang zwischen gemessener Impulsrate und vorhandener Aktivität ergibt sich aus der Extrapolation der Retentionskurve zum Injektionszeitpunkt. Durch numerische Differentiation der Retentionskurve erhält man das erforderliche

$$\frac{dm}{dt} \cdot \lambda$$

Um die entsprechende Clearance bestimmen zu können, wurde durch zwei Blutentnahmen nach 15 und nach 25

Minuten die jeweilige Serumkonzentration gemessen. Auf diese Weise konnte für jeden dieser Zeitpunkte eine Clearanceberechnung durchgeführt werden. Die Doppelbestimmungen wichen im Mittel nur um ca. 3 % voneinander ab. Bei einer Reihe von Messungen wurden parallele Bestimmungen des Glomerulumfiltrats nach der klassischen Inulinmethode durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,94.
Diese Methode der $^{51}$Cr-EDTA-Clearance stimmt somit mit den Ergebnissen der klassischen Inulinmethode überein. Der Vorteil dieser Methode liegt im geringeren Zeit- und Arbeitsaufwand, der zur Clearancebestimmung erforderlich ist, da die quantitative Sammlung des Harns und die zeitraubenden chemischen Konzentrationsbestimmungen im Serum und Urin durch die zweimaligen Aktivitätsbestimmungen im Serum ersetzt werden. Nach der zweiten Blutentnahme wurde die Gesamtkativität noch einige Minuten fortgesetzt, um die Aktivitätsabnahme pro Zeiteinheit mit genügender Genauigkeit bestimmen zu können.

Unter Berücksichtigung der angeführten Nierenclearance mit $^{51}$Cr-EDTA im Ganzkörperzähler haben wir versucht, die dabei gewonnenen Erkenntnisse auf die andersartigen Bedingungen der Leber zu übertragen und eine entsprechende Methode zur Bestimmung der Leberclearance zu erarbeiten. Unter Hinweis auf die bisher durchgeführten Funktionsteste der Leber mit radioaktiv markierten Substanzen wurden besonders die als Clearancebestimmungen beschriebenen Teste hervorgehoben. Sowohl die mit kolloidalen Substanzen (z.B. kolloidales Gold-198 Au) als auch die mit radioaktiv markierten Farbstoffen (z.B. Bengalrosa J-131) durchgeführten Untersuchungen wurden deshalb dem Begriff Clearance nicht gerecht, weil der Übergang der benutzten Substanz vom vasalen zum Extravasalraum und umgekehrt nicht berücksichtigt wurde. Der mit den herkömmlichen sogenannten

blutigen und unblutigen Methoden erfaßte Abfall der Aktivität über der jeweils gewählten Körperregion (A. temporalis, A. femoralis) und im Serum sagen nichts über die Aktivität, die sich im Extravasalraum befindet, aus. Mit Hilfe des Ganzkörperzählers kann aber unter Abschirmung der Leber-Gallenregion die Aktivität über dem gesamten restlichen Körper gemessen werden und somit der Übergang der benutzten radioaktiven Substanz vom Vasal- zum Intravasalraum außer acht gelassen werden ~~kann~~, da durch den Übergang keine geometrischen Verschiebungen der Aktivität verursacht werden.

Für unsere Untersuchungsmethode erschien radioaktiv markiertes Bengalrosa J-131 am geeignetsten. Wegen seiner raschen Körperpassage in 1 1/2 bis 3 Stunden besteht nur eine geringe Strahlenbelastung für den Untersuchten. Zum anderen verhält sich Bengalrosa dem Bromsulphalein analog, so daß die Ergebnisse klinisch einfach zu interpretieren sind. Durch Serumverfärbungen, Trübungen und Hämolysen wird der Radiobengalrosatest nicht gestört, außerdem ist zu beachten, daß nur eine sehr geringe Substanzmenge injiziert werden muß, so daß Unverträglichkeitsreaktionen, die beim Bromsulphaleintest beschrieben wurden, nicht auftreten können.
Bei Lebergesunden erfolgt die Körperpassage in folgenden Phasen:

a) nach 15 bis 20 Minuten unauffällige Aktivitätsverteilung in der gesamten Leber.
b) nach 30 bis 35 Minuten beginnende Aktivitätskonzentration in Nähe des Leberhilus.
c) nach 45 bis 48 Minuten deutliche Bengalrosakonzentration in der Gallenblase.
d) nach 125 Minuten nur noch geringe Restaktivität in der Gallenblase

Der größte Aktivitätsanteil befindet sich dann bereits im Darm und wird später mit dem Stuhl ausgeschieden.

Untersuchungsvorgang

Nach Bestimmung der Körpergröße und des Körpergewichts wurde der Untersuchte in Rückenlage auf den Untersuchungstisch im Ganzkörperzähler gelegt. Durch eine Bleiplatte wurde die Leberregion nach vorausgegangener genauer Markierung abgedeckt (siehe Abb.1). Danach wurde zunächst der vorher bestehende Nulleffekt des Untersuchten bestimmt. Anschließend erfolgte die Injektion einer zuvor gemessenen Menge Bengalrosa J-131 (es wurden durchschnittlich 10 bis 14 µCi verabfolgt, die eine Impulsrate von etwa 3500 Impulsen/1 µCi ergaben). In zweiminütigen Abständen erfolgt die Bestimmung der Impulsrate und nach der sechsten, zwölften und achtzehnten Minute wurde jeweils eine Blutentnahme durchgeführt. Die Gesamtaktivität wurde nach der letzten Injektion über weitere 10 - 15 Minuten gemessen. Die Blutentnahmezeiten wurden bei einigen Fällen variiert, z.B. nach 10, 20 und 30 Minuten. Auch wurde bei einigen anderen Fällen eine vierte bzw. fünfte Blutprobe entnommen. Ferner haben wir zur Erprobung der Methode die Gesamtaktivität über längere Zeit registriert und anschließend noch weitere Blutproben entnommen.

Sowohl die Ganzkörperaktivität als auch diejenige des Plasmas nahmen kontinuierlich ab. Mit zunehmender Zeit wurde die Steilheit der Kurven geringer und nach etwa 70 Minuten erreichte die Ganzkörperaktivität ein Plateau. Auch nach Erreichen des Plateaus war die Gesamtaktivität noch gut meßbar, d.h. sie lag wesentlich über dem Nulleffekt.
Bei der Beurteilung dieses Kurvenverlaufs muß man überprüfen, ob die bei der Ableitung der Clearancegleichung gemachten Voraussetzungen exakt erfüllt sind, oder ob bei dem Verhalten des Bengalrosa im Organismus mehr oder minder schwerwiegende Abweichungen von diesen Voraussetzungen auftreten können. Die angenommenen

Voraussetzungen waren im einzelnen:

1. Die Zunahme des in der Leber pro Zeiteinheit gespeicherten Bengalrosa ist proportional dessen Konzentration im Serum.
2. Bengalrosa wird ausschließlich in der Leber gespeichert.
3. Bei dem verwendeten Bengalrosa J-131 handelt es sich um eine einheitliche Substanz mit einer einzigen Eliminationskonstanten.

Die Annahme 1) trifft exakt sicher nur für den Zeitpunkt nach der Injektion zu. Denn nachdem das Bengalrosa in der Leberzelle gespeichert ist, wird es dort verarbeitet und über Gallenwege und Gallenblase an den Darm abgegeben. Von dort ist eine Resorption und damit ein Wiedereintritt in die Blutbahn möglich. Außerdem muß damit gerechnet werden, daß auch ein direkter Übergang von der Leberzelle zurück in die Blutbahn möglich ist. Aus all diesen Gründen folgt, daß wahrscheinlich höchstens in der ersten halben Stunde eine strenge Proportionalität zwischen Serumkonzentration und Speicherungszunahme in der Leber zu erwarten ist.

Die Annahme 2) wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht gesondert nachgeprüft. Sie ist jedoch wesentliche Grundlage aller Leberfunktionsteste mit Farbstoffen. Auf Grund der in der Literatur bekannten Untersuchungen über das Verhalten von Bengalrosa und ähnlicher Farbstoffe kann angenommen werden, daß diese Annahme genügend gesichert ist.

Die Annahme 3) wurde durch Dünnschichtchromatographie überprüft. Hierbei zeigte es sich, daß komerziell erhältliches Bengalrosa J-131 keineswegs eine einheitliche Substanz ist, sondern aus zumindest vier

mit $^{131}$J-markierten Komponenten besteht (24). Drei dieser Komponenten müssen Verunreinigungen darstellen, während die in besten Präparaten zu etwa 80 % vertretene Hauptkomponente das Bengalrosa darstellt. Bei der Überprüfung zeigte es sich außerdem, daß die Präparate verschiedener Firmen bezüglich des Reinheitsgrades sehr unterschiedlich sind. Alle später angegebenen Untersuchungen sind mit dem besten erhältlichen Präparat durchgeführt worden.

Es kann nun nicht angenommen werden, daß die Verunreinigungen die gleiche Eleminationskonstante aufweisen wie das Bengalrosa. Es muß vielmehr damit gerechnet werden, daß deren Eliminationskonstante kleiner ist. Folglich kommt es dann mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Injektion zu einer relativen Erhöhung der Verunreinigungen und damit zu einem Absinken der Clearancewerte.

Bereits die ersten Untersuchungen zeigten bei der Auswertung, daß Clearancewerte, die sechs bzw. zwölf Minuten nach der Injektion bestimmt wurden, größer waren als die nach 20 bzw. 30 Minuten gewonnenen Werte. Die Gründe hierfür sind darin zu suchen, daß die bei der Ableitung der Clearanceformel gemachten Annahmen 1 und 2 entweder beide oder zumindest eine davon nicht exakt zutreffen. Die bei verschiedenen Patienten durchgeführte Messung des im Urin ausgeschiedenen Bengalrosa J-131 zeigte relativ geringe Aktivitäten. Daher ist zu vermuten, daß infolge Übergang von Bengalrosa aus der Leberzelle in die Blutbahn oder durch Resorption aus dem Verdauungstrakt nur eine geringe Fehlerquelle bei späteren Bestimmungen vorhanden ist. Die wesentliche Fehlerquelle dürfte in der Verunreinigung des Bengalrosa J-131 liegen. Ich möchte bei dieser Gelegenheit Herrn Glöbel für die Durchführung der Dünnschichtchromatographie nochmals danken.

| Nr. | Name | m/f | Alter | Diagnose | Untersuchungsbefunde | Laparascopie | RÖ-Befunde | Laboruntersuchungen | | | | | | | | | Clearancewerte ml/min. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | BSG | Eiweiß g% | Elektrophorese | Prothromb. | Bilirubin mg% | Alk.Phosph. KAE | GOT IE | GPT IE | Serum-Fe ga.% | BSR-Test mg% | Harnbefund | |
| 1 | B.R. | m | 28 | Roemheldsyndrom, Adipositas | unauffällig | | | 13/24 | 6,7 | o.B. | 89 | 0,9 | 9,1 | 20 | 20 | 114 | | o.B. | 272,4 |
| 2 | C.D. | m | 30 | chron. Hepatitis | vergrößerte derbe Leber | aktive chron.Hepatitis | | 2/3 | 6,4 | ga. erhöht | 91 | 1,0 | 7,0 | 400 | 250 | 192 | | o.B. | 76,7 |
| 3 | M.O. | m | 66 | posthepatitische Lebercirrhose | vergr. Leber u. Milz | vergr.derbe Leber u.Milz | schw.Füllung | 8/17 | 6,9 | ga. erhöht | 42 | 0,7 | 9,3 | 5 | 6 | 40 | 0,6 | o.B. | 133,2 |
| 4 | B.K. | m | 19 | acute intermitt. Porphyrie | vergr. Leber, derb druckschmerzh. | | | 10/20 | 5,5 | be. erhöht | 92 | 0,8 | 7,0 | 14 | 16 | 190 | 0,4 | Ubg erhöht, Ub pos. | 135,8 |
| 5 | J.E. | m | 65 | acuter Schub einer Lebercirrhose | Leber u. Milz vergr., derb | | normal | 45/65 | 8,4 | be.+ ga.erhöht | 48 | 1,9 | 12,3 | 50 | 75 | 294 | 2,1 | Ubg vermehrt | 95,5 |
| 6 | H.G. | m | 21 | maligner Knoten in toto aus d.Achsel | unauffällig | | | 8/10 | 6,6 | o.B. | 71 | 0,3 | 6,5 | 6 | 8 | 52 | | o.B. | 225,1 |
| 7 | M.A. | m | 22 | PCP | unauffällig | leichte oberfl.Verklebg. | | 7/16 | 6,0 | o.B. | 76 | 0,8 | 10,0 | 5 | 6 | 82 | u.0,25 | o.B. | 213,2 |
| 8 | G.H. | m | 32 | Diabetes mell. (gut eingestellt) | unauffällig | | | 4/6 | 5,9 | o.B. | 93 | 0,7 | 12,8 | 9 | 7 | 94 | u.0,25 | o.B. | 257,0 |
| 9 | O.W. | m | 39 | Verdacht auf Leberparenchymschaden | Leber etw. vergr., weich | geringe Siderose, sonst o.B. | normal | 12/26 | 7,1 | o.B. | 87 | 1,0 | 9,3 | 5 | 6 | 120 | | o.B. | 221,1 |
| 10 | S.E. | f | 30 | Diabetes mell. (Hypoglycämie) | unauffällig | | | 2/5 | 6,5 | be. erhöht | | 0,4 | 8,5 | 5 | 8 | 122 | | o.B. | 215,6 |
| 11 | A.L. | f | 67 | Stumpfgastritis, Herzinsuffizienz | unauffällig | | | 9/22 | 6,7 | o.B. | 87 | 0,3 | 7,5 | 6 | 7 | 108 | | o.B. | 151,7 |
| 12 | R.J. | f | 63 | leichte Herzinsuffizienz, PCP | unauffällig | | | 38/72 | 5,6 | $a_2$,be.+ ga.erhöht | 67 | 0,2 | 12 | 2 | 5 | 46 | | o.B. | 185,5 |
| 13 | B.M. | f | 48 | PCP | unauffällig | | o.B. | 45/79 | 6,2 | $a_2$,be.+ ga.erhöht | 85 | 0,4 | 10,5 | 18 | 21 | 74 | | o.B. | 205,7 |
| 14 | G.G. | f | 37 | Cholestase bei Verd.auf Cholangitis | Leber etw. vergr., l.Ikterus | | n.dargestellt | 55/85 | 7,4 | $a_2$,be.+ ga.erhöht | 75 | 1,6 | 30,8 | 80,6 | 67,2 | 118 | | Ubg verm.,Bilir.pos. | 70,4 |
| 15 | S.H. | f | 32 | chron.Cholangitis, acute Schübe | Leber etw. vergr., schmerzhaft | chron.Cholangitis | n.dargestellt | 61/106 | 6,8 | ga. erhöht | 71 | 1,5 | 22,3 | 52 | 33 | 160 | | o.B. | 82,4 |
| 16 | G.H. | f | 55 | chron.Gallenbeschw., Diab.mell. | unauffällig | | | 16/26 | 5,2 | o.B. | 80 | 1,0 | 8,0 | 12 | 16 | 24 | | o.B. | 120,0 |
| 17 | B.L. | f | 33 | floride Lebercirrhose | Leber vergr., hart, n.schmerzh. | noch progre.biliäre L.-cirrhose | | 40/56 | 7,0 | ga. erhöht | 70 | 0,9 | 10 | 24 | 30 | 140 | | - | 89,5 |
| 18 | B.J. | m | 52 | Lebercirrhose | Leber u.Milz vergr., Ikterus | | o.B. | 58/110 | 7 | be. erhöht | 56 | 17,8 | 57 | 49 | 27 | 134 | | Ubg.verm.,Bilir.pos. | 75,0 |
| 19 | H.P. | m | 60 | Cholangitis, Cholezystopathie | vergr.druckschmerzh.L., Ikterus | | n.dargestellt | 140/172 | 6,7 | $a_2$,be.+ga.erhöht | 42 | 12,4 | 23,3 | 100 | 50 | 104 | | Ubg.verm.,Bilir.pos. | 68,4 |
| 20 | E.J. | f | 54 | Verdacht auf chron.Pancreatitis | unauffällig | | o.B. | 12/23 | 7,3 | o.B. | 74 | 0,4 | 6,3 | 8 | 3 | 92 | | o.B. | 195,0 |

Um die Fehlerquelle für die Beurteilung der Untersuchungen weitgehend auszuschalten, wurden nur diejenigen Clearancewerte berücksichtigt, die 6 bzw. 12 Minuten nach der Injektion bestimmt wurden.

III. Kritische Auswertung von 20 untersuchten Fällen unter Berücksichtigung der klinischen, laborchemischen und laborascopischen Untersuchungsbefunde.

Wir haben zur Erprobung unserer Methode 20 Patienten der I. Medizinischen Klinik Homburg (Saar) metastiert. Es handelt sich dabei um ein bereits weitgehend durchuntersuchtes Patientenmaterial. Die entsprechenden anamnestischen Daten, der klinische Untersuchungsbefund, die labortechnischen und teilweise auch laborascopischen Befunde konnten weitgehend berücksichtigt werden. Bei den meisten Fällen standen uns auch Kontrollwerte bzw. systematische Krankheitsverläufe zur Verfügung. Zur genauen Übersicht und zum Vergleich haben wir die untersuchten Fälle auf einer Tabelle dargestellt (siehe Tabelle 1). Die 20 Patienten setzten sich aus zwei Gruppen zu je 10 Patienten zusammen. Bei den sogenannten "Normalfällen" handelte es sich um Lebergesunde, bei denen sowohl eine primäre Lebererkrankung als auch eine sekundäre Beeinträchtigung mit evtl. Mitbefall dieser Organe (Systemerkrankungen, Tumormetastasen etc.) oder andersartige sekundäre Beeinträchtigungen (Herz-Niereninsuffizienz etc.) mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Wir haben bewußt auf verschiedene Altersgruppen zurückgegriffen und auf eine relativ gleiche Verteilung von männlichen und weiblichen Patienten geachtet. Neben der Hauptdiagnose wurden, falls vorhanden, der Vollständigkeit halber auch noch weitere Diagnosen angeführt. Zum Vergleich sind in Abb.2,3 zwei typische Meßkurven eines normalen und eines pathologischen Falles dargestellt. Die durch-

schnittlichen Clearancewerte lagen bei den 10 als lebergesund bekannten Untersuchten zwischen 185,5 bis 272,4 ml/min. (durchschnittlich bei 219,3) bei zwei leberkranken Patienten dagegen zwischen 68,4 bis 135 ml/min (durchschnittlich 94,0). Anhand dieser Ergebnisse könnte man Werte, die über 140 bis 150 ml/min. liegen, als normal und die darunter liegenden als pathologisch ansehen. Es hat jedoch verständlicherweise wenig Zweck, aufgrund dieses relativ geringen Untersuchungsmaterials die Ergebnisse prozentual auszudrücken, dazu wäre eine wesentlich größere Anzahl von Untersuchten erforderlich.

Wie bereits erwähnt, haben wir zwei typische Fälle aus den beiden untersuchten Gruppen näher analysiert und die jeweiligen Kurven als typisch für eine normale und eine pathologische Leberfunktion abgebildet. Die erste Kurve wurde bei einem sogenannten lebergesunden Patienten aufgenommen:

B.R., geb. am 7.4.1941, Körpergröße 164 cm, Körpergewicht 85,1 kg.
Die Familien- und Eingenanamnese erbrachte keine Besonderheiten. Herr B. steht wegen einer Übergewichtigkeit seit einigen Jahren in ärztlicher Behandlung. Seit über 3 Jahren habe er gelegentlich Völlegefühl und Blähungen, verbunden mit pektanginösen Beschwerden. Der Appetit sei gut, eine Abneigung gegen fette Speisen bestehe nicht, chronische Obstipation, zeitweise Schwindelgefühl und Kopfschmerzen.
Bei der klinischen Untersuchung fielen bis auf eine Adipositas und eine Druckempfindlichkeit im Epigastrium keine Besonderheiten auf. Leber und Milz nicht vergrößert. Kein Ikterus, Hautschleimhaut gut durchblutet, Blutdruck normal.

Laborbefunde

Blutbild normal, BSG 13/34, Gesamteiweiß 6,7, Elektrophorese Albumine-56, Alpha 1 - 4, Alpha 2 - 9, Beta - 13 und Gamma - 15 rel.%, Prothrombin 89 %, Bilirubin 0,5 mg%, alkalische Phosphatase 7 KAE, SGOT und SGPT jeweils 20 Einheiten, Serum-Eisen-Spiegel 114 γ %, Harnbefund normal.

Die Nebenuntersuchungen, insbesondere das EKG und die Röntgenbefunde, brachten keine Besonderheiten.

Klinische Diagnose

Adipositas, Roemheld'Komplex

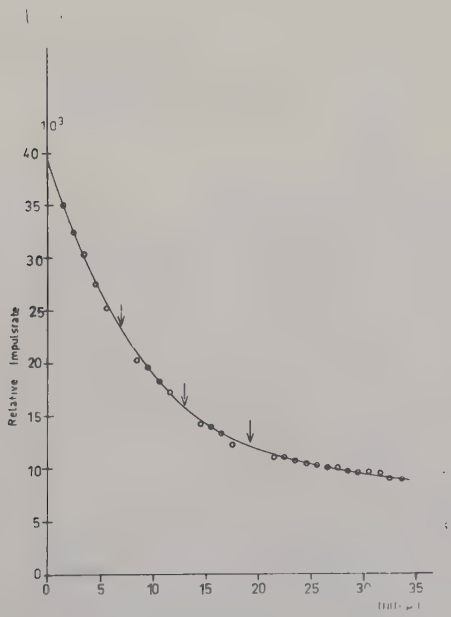


Abb.2 Kurvenverlauf im Ganzkörperzähler bei einem Lebergesunden

Beim zweiten Fall handelt es sich um einen sogenannten Leberkranken:

E.J., geb. am 1.5.1904, Familienanamnese ohne Besonderheiten, früher nie ernsthaft krank gewesen, insbesondere keine Gelbsucht durchgemacht. Seit über 5 Jahren Völlegefühl, Abneigung gegen fette und blähende Speisen, Verdauungs-Beschwerden, Unpässlichkeit, Müdigkeit, allgemeine Schwäche und Gewichtsabnahme.
Man stellte bei ihm einen Leberschaden fest, ständig in ärztlicher Überwachung, wiederholt stationärer Aufenthalt, Feststellung einer Lebercirrhose. Wegen allgemeiner Verschlechterung nach grippalem Infekt erneute Behandlung in der I. Medizinischen Universitätsklinik Homburg (Saar), Appetit schlecht, Stuhlgang unregelmäßig, meist obstipiert, Abneigung gegen fette und blähende Speisen, körperliche Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsabnahme.

Klinischer Befund

Reduzierter Allgemeinzustand, Blässe, leichter Skleren-Ikterus, mehrere frische Spider naevi im Bereich des oberen Thorax, auf dem Rücken und dem linken Oberarm, Weißnägel, Palmar erythem beiderseits, Lackzunge Thorax symmetrisch seitengleich beatmet, sonorer Klopfschall mit ausreichender Verschieblichkeit der Lungengrenzen, bronchovesikuläres Atemgeräusch mit basal beiderseits feinblasigen Rasselgeräuschen, Herzgrenzen perkutorisch im Normbereich, Herztöne leise, rein, Aktion regelmäßig bei einer Frequenz von 60/min. und einem seitengleichen Blutdruck von 120/70 mm Hg. Das Abdomen weich, kein Druckschmerz, ohne Abwehrspannung, Leber handbreit unter dem rechten Rippenbogen mit vermehrter Konsistenz und scharfem Rand tastbar, Milz nicht sicher palpabel, Nierenlager frei, Extremitäten frei beweglich, ZNS o.B., Rektalbefund: Hämorrhoiden bei drei Uhr. Im EKG-Sinusrhythmus Normaltyp, geringe links-

ventriculäre Innenschichtalteration. Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane erbrachte bis auf ein geringes Altersemphysem keine Besonderheiten. Magen-Darmpassage: Schleimhautvergröberung und vermehrte Sekretion im Magen, normales Cholezystogramm.

Laborbefunde

BSG 45/65, Gesamtprotein 8,4, Elektrophorese Albumine - 30,6, Alpha 1 - 1,4, Alpha 2 - 11,7, Beta - 13,9, Gamma - 39,6 rel.%.
Prothrombinwert 48 bzw. 57 %, Bilirubin 1,9 mg%, alkalische Phosphatase 12,3 KAE, SGOT 50, SGPT 75 Einheiten, Serum-Eisen-Spiegel 294 %, Bromthaleintest 2,1 mg%, im Harn Ubg vermehrt. Blutbild: HB 13,2 g%, Hämotokrit 39 %, Leukozyten 3800 bzw. 5300, Differentialblutbild bis auf 6 %, Eosinophile unauffällig, Thrombozyten 117000, Cholesterin, Xanthoprotein Harnstoff-N und Kreatinin normal, ebenfalls normale Elektrolytwerte.
Reumafaktoren: AST 200 Einheiten, CRP und Latex-Test positiv, Blutzuckerwert nüchtern 125 mg%, bei einer Zuckerbelastung konnte eine diabetische Stoffwechsellage nachgewiesen werden.

Klinische Diagnose

Akuter Schub einer Lebercirrhose, diabetische Stoffwechsellage.

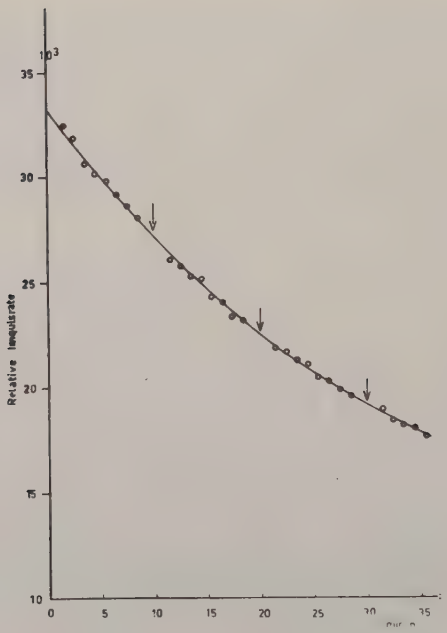


Abb.3 Kurvenverlauf im Ganzkörperzähler bei einem Leberkranken

Wir haben diese beiden Untersuchungsfälle zum Vergleich dargestellt. Der erste Fall stellt einen Lebergesunden mit unauffälliger Krankheitsvorgeschichte unauffälligem klinischen Befund und normalen labortechnischen Untersuchungsbefunden dar. Beim zweiten Untersuchungsfall handelt es sich um einen chronisch Leberkranken mit typischem Krankheitsverlauf, entsprechendem klinischen Befund und dazu passenden pathologisch ausgefallenen labortechnischen Untersuchungsergebnissen. Beide Fälle wurden unter optimalen Bedingungen untersucht. Die erste Kurve zeigt einen steilen gleichmäßigen Abfall, die zweite dagegen weist einen verzögerten flachen Kurvenverlauf auf. Der Clearancewert des ersten Falles ist mit

272,4 ml/min. hoch normal, der zweite mit 95,5 ml/min. deutlich pathologisch ausgefallen.

Ausgehend von den 10 Untersuchungen bei lebergesunden Patienten scheinen Clearancewerte über 200 ml/min. auf eine normale Leberfunktion hinzudeuten. Einer der Untersuchten hatte eine Clearance von 185,5 ml/min. und bei einem anderen Patienten lag der Wert sogar nur bei 151,7 ml/min.
Im ersteren Falle handelt es sich um eine 63jährige Patientin mit leichter Herzsuffizienz und primär chronischer Polyarthritis. Es könnte sich bei ihr um eine hämodynamische Störung im Sinne einer Leberstauung oder aber um eine begleitende Leber-Zell-Schädigung bzw. Funktionsstörung handeln, wie sie gelegentlich bei reumatischen Erkrankungen beobachtet werden. Die beschleunigte BSG und pathologisch ausgefallene Elektrophorese mit erhöhten Alpha 2, Beta- und Gammaglobulinwerten sprechen eher für die letztere Möglichkeit.
Beim zweiten Fall haben wir einen Clearancewert, der mit 151,7 ml/min. im untersten Normbereich liegt. Auch hier handelt es sich um eine ältere 67jährige Patientin, die außerdem wegen einer Herzinsuffizien bei allgemeiner Gefäßsklerose sowie einer Stumpfgastritis in Behandlung steht. Da alle Laborbefunde normal ausgefallen sind, bleibt eigentlich nur die Möglichkeit, daß die Herzinsuffizienz zu einer Leberdysfunktion führte. Es könnte aber auch sein, daß es sich bei beiden Fällen um altersbedingte Veränderungen handelt, die auf eine globale Funktionseinschränkung der Organe zurückzuführen ist. Diese Frage kann erst beantwortet werden, wenn ein größeres Patientengut durchuntersucht worden ist. Bis dahin muß diese Frage offenbleiben.

Unter den pathologischen sogenannten leberkranken Fällen befinden sich sieben Patienten mit sehr niedrigen Clearancewerten zwischen 68,4 bis 93,5 ml/min. Bei allen diesen Patienten konnte eine akute Lebererkrankung (Hepatitis, Cholangitis, akuter Schub einer chronischen Hepatitis oder eine exacerbierte Lebercirrhose) gefunden werden. Der Verlauf und klinische Befund wies auf ein akutes oder neu aufgeflackertes altes Krankheitsgeschehen hin. Dazu passen auch die laborchemischen und falls vorhanden, laborascopischen Ergebnisse. Drei dieser Fälle hatten u.a. einen manifesten Ikterus. Wie bereits im ersten Teil unserer Arbeit vermerkt, können mit Hilfe von Bengalrosa auch Ikterusfälle untersucht werden, ohne das die Untersuchung wegen des erhöhten Bilirubinspiegels beeinträchtigt wird, wie es beim Bromsulphthaleintest der Fall ist, vorgenommen werden. Es wurde darauf hingewiesen, daß einige Autoren (2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 20) eine genauer Differenzierung des Ikterus durchgeführt haben. Auf die einzelnen Untersuchungsmethoden sind wir bereits in Abschnitt 1, Absatz C eingegangen. Wir haben uns in dieser Arbeit nur kurz mit diesem Problem beschäftigt, wobei festgestellt wurde, daß Bengalrosa auch durch die Nieren ausgeschieden wird, und ferner daß bei geschädigter Leber oder mechanischer Abflußbehinderung, ein Anstieg des Bengalrosa im Harn nachweisbar ist. Bei drei Lebergesunden betrug die Bengalrosaausscheidung im Harn 60 bis 90 Minuten nach der i.v. Injektion von Bengalrosa J-131, eine durchschnittliche Harnausscheidung von 30 - 50 nCi/l. Bei einem der Patienten mit nachgewiesener Galleabflußbehinderung (mechanischer Ikterus) lag der Wert ca. 5mal höher als bei den Durchschnittsfällen. Dieser Nachweis sollte nur zur groben Allgemeinorientierung dienen. Genauere Messungen an entsprechendem Patientenmaterial sind vorgesehen.

Die drei anderen pathologisch ausgefallenen Clearancewerte stammten von folgenden Patienten:
Ein 66jähriger Mann mit einer posthepatitischen kompensierten Laennec'sche Lebercirrhose (histologisch gesichert). Die Leber und Milz waren derb und vergrößert. Es fand sich eine verzögerte Anreicherung der Gallengänge und der Gallenblase bei der Kontrastfüllung mit Biligraphin.
Laborchemisch war in der Elektrophorese eine erhöhte Gammafraktion, ein erniedrigter Prothrombinwert sowie ein pathologisch ausgefallener Bromsulphaleintest mit 0,6 mg% nachweisbar. Alle anderen Laborwerte fielen normal aus.
Beim zweiten Patienten, einem 19jährigen jungen Mann, lag eine schwere intermittierende Porphyrie vor, eine Erkrankung, bei der die Leber nur sekundär beteiligt ist. Laborchemisch fanden sich eine erhöhte Betafraktion in der Elektrophorese, ein erhöhter Serum-Eisen-Spiegel und im Harn Urobilinogen vermehrt, Urobilin positiv.
Beim dritten Fall, es handelte sich um eine 55jährige Patientin, wurde in der Anamnese eine durchgemachte Cholezystektomie wegen jahrelanger Gallenkoliken angegeben. Im Laufe der letzten Jahre seien erneute Gallenbeschwerden aufgetreten, ferner stand sie wegen eines Diabetes mellitus und einer Nephropathie in ärztlicher Behandlung. Der klinische Befund bot keine Besonderheiten. Laborchemisch fanden sich lediglich ein erniedrigtes Gesamteiweiß und Serum-Eisen.
Bei den zuletzt genannten drei Patienten fielen die Clearancewerte nur leicht pathologisch aus. Man kann somit einen graduellen Vergleich zwischen den klinischen- und laborchemischen Veränderungen einerseits und den Clearancewerten andererseits beobachten.

## Diskussion

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben einen kurzen Einblick in die Clearance-Untersuchung der Leber mit dem Ganzkörperzähler. Die ursprünglich für die Nierenclearance erarbeitete Methode ließ sich unter Berücksichtigung entsprechender physikalisch-chemischer Bedingungen auf die Besonderheiten der Leberfunktion übertragen. Von großer Wichtigkeit war die Auswahl einer radioaktiv markierten Substanz, die den spezifischen Bedingungen der Leberuntersuchung gerecht wird. Am besten geeignet erschien uns Jod-131 markiertes Bengalrosa, das selektiv durch die Leber gespeichert wird. Unter Berücksichtigung entsprechender Literaturangaben wurde auf die Verunreinigung des Untersuchungsstoffes durch verschiedene Jod-131 markierte Komponenten hingewiesen. Durch dünnschichtchromatographische Untersuchungen gelang es aus verschiedenen Bengalrosapräparaten annähernd den prozentualen Anteil der Reinsubstanz festzustellen. Wir konnten dadurch das Präparat anwenden, das u.E. den größten Reinheitsgrad (80 - 85 % Jod-131 Bengalrosa) enthielt.

Mit der angewandten Untersuchungsmethode war es erstmals möglich, eine Clearancebestimmung im strengen Sinne durch Messung der Gammastrahlung durchzuführen. Wir haben unser Patientengut bewußt so ausgewählt, daß die aufgrund der klinisch gefestigten und durch Nebenuntersuchungnen enthärteten Diagnosen bereits bekannt waren. Das ermöglichte eine Aufteilung der Patienten in lebergesunde und leberkranke Fälle. Die durchschnittlichen Clearancewerte der Lebergesunden lagen zwischen 185.5 - 272.4 ml/min., die der leberkranken Patienten zwischen 68.4 - 135 ml/min. Bis auf einige Grenzfälle stimmten die Clearancewerte mit dem bekannten klinischen Befund weitgehend überein. Die bei jedem Patienten errechneten 3 - 4 Clearancewerte wiesen große Unterschiede auf. Während die ersten beiden Werte verhältnismäßig gleich lagen, wich der

dritte und vierte Wert von den beiden ersteren ab und konnte nicht berücksichtigt werden. Wir führten dieses Verhalten auf die Verunreinigung des verwendeten Bengalrosa zurück. Die verschiedenen uns nicht bekannten Jod-131 markierten Komponenten haben eine unterschiedliche Eliminationskonstante, die besonders bei späteren Messungen eine große Fehlerquelle bildet.

Falls es gelingen sollte, ein Bengalrosa von höherem Reinheitsgrad zu erhalten, wäre es möglich, die bisherige Methode auszubauen. Man könnte beispielsweise mit Hilfe von Bengalrosa die Funktion der Leberzelle und gleichzeitig mit kolloidalem Gold Au-198 die Leberdurchblutung bestimmen. Durch ausreichende Erfassung dieser Partialfunktionen könnte man eine nähere Differenzierung der Lebererkrankungen erhalten. Wie bereits anfangs erwähnt, wurde eine ähnliche Technik bereits von Wolf und Röhnert entwickelt. Allerdings handelte es sich dabei um komplizierte Meßverfahren, denen noch nicht vollkommen gelöste technische Schwierigkeiten anhaften.

Zusammenfassung

Mit Hilfe des Ganzkörperzählers haben wir eine neue, einfach durchführbare Methode zur Bestimmung der Leberclearance entwickelt. Wegen seiner optimalen physikalisch-chemischen Eigenschaft, insbesondere wegen seiner selektiven Speicherung durch die Leberzelle haben wir als Test-Substanz radioaktiv markiertes Bengalrosa J-131 verwendet. Auf die Vor- und Nachteile dieses Farbstoffes wurde ausführlich hingewiesen und bei der Analyse der Untersuchungsergebnisse die dadurch bedingten Fehlerquellen hervorgehoben.

Zur Erprobung unserer Methode haben wir 20 Patienten untersucht. Es handelte sich dabei um klinisch weitgehend abgeklärte Fälle. Es wurden 10 Lebergesunde, bei denen mit Sicherheit eine Funktionsstörung der Leber ausgeschlossen wurde, sowie 10 nachgewiesene Leberkranke ausgewählt. Bei der Konfrontation beider Gruppen fanden sich erwartungsgemäß erhebliche Unterschiede der Leberclearancewerte. Bei der erstgenannten Gruppe lagen die Clearancewerte durchschnittlich bei 219,3 ml/min. Bei der 2. Gruppe betrugen die Durchschnittswerte 94.0 mg/min. Die aufgetretenen Grenzfälle beiden Gruppen wurden entsprechend berücksichtigt und die mehr oder minder vom Durchschnitt abweichenden Werte begründet. Man kann wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle noch keine eigentlichen Normwerte angeben. Die Relation zwischen den klinisch-chemischen Angaben und den ausgefallenen Clearancewerten lassen bei Werten über 200 ml/min. auf ein funktionstüchtiges und Werte unter 150 ml/min. auf ein geschädigtes Organ schließen. Die Untersuchung ist leicht durchführbar und kann selbst bei schwerkranken Patienten vorgenommen werden. Die Strahlenbelastung des Untersuchten ist wegen der geringen erfordrlichen Aktivitätsmenge (10 - 14 uCi) ungefährlich und kann deshalb bei allen Altersgruppen ohne Gefahr einer Organschädigung vorgenommen werden. Außerdem besteht auch der Vorteil, das die Untersuchung

insgesamt nur einen Zeitraum von 30 - 40 Minuten erfordert.

## Literaturverzeichnis


1. BENUA, R.S., WEBER, D.A., KENNY, P.J., and LAUGHLIN, J.S.
   Digital scanning copared with photoscanning in liver examination
   1968

2. BRENT, R.L. and GEPPERT, L.J.
   Use for radioactive rose bengal in evaluation of infantile jaundice
   Am.J.Diseases Children 98, 720 (1959)

3. DOBSON, E.L. and JONES, H.B.
   The behaviour of intraveneously injected particulate material: its rate of disappearance from blood stream as a measure of liver blood flow
   Acta Med.Scand. 144, 273 (1952)

4. EYLER, W.R., DUSAULT, L.A., POZNANSKI, A.K., and SCHUMAN, B.M.
   Isotope scanning in the evaluation of jaundiced patients
   Radiol.Clin.N.Amer. 4, 589 (1966)

5. FRANK, H., LEOHALTER, I. und ZITA, G.
   Über den diagnostischen Wert von Biopsie und Szintigraphie bei Lebererkrankungen
   Wiener klin.Wschr. 80 (1968)

6. FREEMAN, L.M. and KAY, C.
   Radioactive rose bengal abdominal scanning in jaundiced patients
   J.Med., New York 66, 1778 (1966)

7. FREEMAN, L.M., KAY, C.J., and DERMAN, A.
Renal excretion of radioiodinated rose bengal - a pitfall in the interpretation of rose bengal abdominal scans, INM 9, 227-232 (1968)

8. GAVRILA, J., GIDLAY, M., MARINA, M. et FARCASANU, M.
La scintigraphie dans le diagnostic des ictères
Sem.Hop. Raris, 44 (1968) Nr. 56

9. GHADIMI, H. and KORTSAK, A.
Evaluation of radioactive rose bengal test for differential diagnostic of obstructive jaundice in infants
New Engl.J.Med. 265, 351 (1961)

10. HEIM, W., SCHUMACHER, D., und FROST
Radioaktive Isotope in der Chirurgie
Berlin 1961 - 3 - 25 - 40

11. JACOBSON, A.G. and BRENT, J.L.
(Use of radioactive rose bengal) The fate of $^{131}J$ tagged rose bengal in the rate
Am.J.Roentgenol. 79, 1004 (1958)

12. NORDYKE, R.A.
Radioiodinated rose bengal in liver and biliary tract function testing, a reappraisal
Gastroenterology 39, 258 (1960)

13. NORDYKE, R.A.
Biliary tract obstruction and its localization with radioiodinated rose bengal
Am.J.Gastroenterol. 33, 563 (1960)

14. NORDYKE, R.A.
Biliary tract obstruction determined by $^{131}J$ rose bengal: results in 116 jaundiced patients
Clin.Res. 9, 89 (1961)

15. NORDYKE, R.A.
Surgical V.s. nonsurgical jaundice; differentiation by a combination of rose bengal $^{131}J$ and standard liver function tests
J.A.M.A. 194, 949 (1965)

16. NORDYKE, R.A. and BLAHD, W.H.
The blood disappearance of radioactive rose bengal rapid simple test of liver finction
J.A.M.A. 170, 1159 (1959)

17. OBERHAUSEN, E.
Bestimmung der Nierenclearance mit dem Ganzkörperzähler
Vortrag 1967

18. OBERHAUSEN, E. und ROHMAN, A.
Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmessung
"Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik" September 1967

19. TAPLIN, G., MEREDITH, M., and KADE, H.
The radioactive ($^{131}J$ tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma ray scintillation counting techniques
J.Lab.Clin.Med. 45, 665 (1955)

20. TÔTH, C. und LÊVRAI, F.
Chirurgische Erfahrungen mit der $^{131}J$ Bengalrosa-Untersuchung der Leber und Gallenwege
Ztrbl.Chirurg. Heft 25 (1968)

21. TOULET, J., DAVEZAC, J.F., LUNEL, J., et ALBOT, C.
Méthode personelle d'expression de l'epreuve de la Bromesulfonephtaleine et résultats généraux
La semaine des hôpitaux de Paris 1965 (29/6)

22. TOWNSEND, A.A. and KELSO, A.F.
Influence of dual inflows on canine hepatic-circulation studies made with external scintillation detectors

23. "Year Book of Nuclear Medicine" (1968)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Oberhausen, Leiter der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität des Saarlandes danke ich für die Überlassung des Themas und die mit bei der Arbeit gewährte Unterstützung.

Heinz-Joachim Tkocz
Saarbrücken
Talstraße 44

Saarbrücken, den 18.3.69

## Lebenslauf

Ich wurde am 2. Dezember 1935 als Sohn des Beamten Wilhelm Tkocz und seiner Ehefrau Helene, geb. Dusser, in Oppeln (Schlesien) geboren.
Die im Jahre 1943 begonnene Schulzeit wurde gegen Kriegsende unterbrochen und erst 1946 wieder fortgesetzt. 1955 legte ich die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahre begann ich mein Medizinstudium an der Ärzteakademie in Hindenburg und setzte es später in Breslau fort. Im Jahre 1959 siedelte unsere Familie in die Bundesrepublik um. Ich studierte danach weiter an der Universität des Saarlandes und legte 1961 das Staatsexamen ab.
Die Pflichtassistentenzeit absolvierte ich in der Orthopädischen Klinik Homburg bei Herrn Professor Dr. Chapchal und in der Universitäts-Hautklinik bei Herrn Professor Dr. Nödl. Die erforderlichen weiteren Pflichtfächer leistete ich im Kreiskrankenhaus Ottweiler und im Ev.Krankenhaus Neunkirchen ab. Meine internistische Fachausbildung begann ich 1964 im Knappschaftskrankenhaus Neunkirchen bei Herrn Chefarzt Dr. Hoffsten und setzte sie danach in der I.Medizinischen Klinik Homburg (Saar) bei Herrn Professor Dr. Doenecke fort. Meine Fachausbildung beendete ich am 30. März 1969. Während des Aufenthalts in der I.Medizinischen Klinik bekam ich einen durch regelmäßigen Arbeitskontakt geförderten Einblcik in die Problematik der Nuklearmedizin. Um meine diesbezüglichen Kenntnisse zu vertiefen, bewarb ich mich mit dem 1. April d.J. um eine Assistentenstelle im hiesigen biophysikalischen Institut, in dem ich bis heute tätig bin.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI
Krein
6602 DUDWEILER
Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84
IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART